Aus der Königlichen Medizinischen Klinik zu Halle (Saale)
Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Dr. A. Schmidt.

Ein Beitrag zur Frage der Inkubationszeit und der Salvarsantherapie bei Malaria.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie

mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Josel (Joseph) Bermann
aus Ruzany (Russland).

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Halle a. S.
Hof-Buch- und Steindruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1914.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg.

Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Dr. **Ad. Schmidt.**

Fraenken
z. Z. Dekan.

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit

gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544302_0365

Diejenigen Bezirke Mitteldeutschlands, aus denen sich die Klientel der hiesigen Klinik rekrutiert, sind schon seit Jahr und Tag malariafrei. Infolgedessen sehen wir hier nur ziemlich selten Patienten, die von dieser Krankheit befallen sind. Es handelt sich dabei fast durchweg um (aus Russland resp. aus Russ.-Polen) eingeschleppte Fälle. Wenn im Folgenden das kleine Material, über das die Klinik verfügt, mitgeteilt werden soll, so geschieht es deswegen, weil gerade die Malariafreiheit der Gegend es erlaubte, über die Inkubationszeit der Malaria einiges Interessantes zu beobachten und weil wir gerade zur Zeit, im Anschluss an Versuche anderer Autoren begonnen haben, die Malaria mit Salvarsan zu behandeln.

Es sollen zunächst die Krankengeschichten der im Laufe der letzten 4 Jahre beobachteten Fälle angeführt werden.

1. Fall.

J. W., 33 J., Schmied aus Hannover. Aufnahme: 18. III. 1910; gebessert entlassen: 19. III. 1910.

Anamnese: Familienanamnese ohne Belang. Nie krank gewesen.

August 1909 wurde Pat. plötzlich matt, bekam hohes Fieber und Schüttelfrost, Magenschmerzen und Erbrechen. Auf Chinin und Rizinusöl trat Besserung ein.

Ähnliche Anfälle wiederholten sich bei dem Pat. etwa 10 mal innerhalb $^3/_4$ Jahr.

Pat. arbeitete während dieser Zeit in einer Sumpfgegend Bulgariens, wo Malaria sehr häufig ist.

Den letzten Anfall bekam Pat. am 17. III. 1910 und wurde deshalb in die Klinik gebracht.

Status: Pat. hat hohes Fieber (39°) und frequenten Puls (105). Erbrechen, Gliederschmerzen. Sensorium frei.

Kräftig gebauter Mann. Keine Drüsenschwellung, keine Ödeme.

Mund-, Rachen- und Thoraxorgane o. pathol. Befund.

Abdomen normal gestaltet. Druckempfindlichkeit der Magengegend. Die Milz ist perkussorisch ein wenig vergrössert, nicht palpabel.

Urin und Nervensystem o. B.

Am 18. III. abends: Temperaturabfall bis auf 36° unter Schweissausbruch. Im Ausstrichpräparat keine Malariaparasiten.

19. III. Temp. 36°. Bei relativem Wohlbefinden entlassen.

II. Fall.

E. K., 26 J., Bäcker aus Jena. Aufnahme 29. III. 1910; entlassen 26. V. 1910.

Anamnese: Mutter angeblich lungenkrank. 5 Geschwister leben. Über den Vater keine Auskunft.

Mit 4 Jahren Masern.

Mit 14 Jahren Ohrenlaufen, seitdem etwas schwerhörig.

Mit 20 Jahren Gelenkrheumatismus. Keine Herzbeschwerden zurückgeblieben.

Im 22. und 24. Lebensjahre Mandelentzündung.

Im Alter von 25 Jahren Gonorrhoe.

Im August 1909 ging Pat. nach Brasilien, kam Mitte September dort an, 14 Tage fuhr er landeinwärts, arbeitete 14 Tage lang, dann bekam er hohes Fieber und schwere Allgemeinstörungen; angeblich keine Schüttelfröste und keine Schweissausbrüche. Pat. lag 14 Tage im Hospital der Kolonie Manaos; bekam Chinin. Dann wurde er an die Küste geschickt und lag hier weitere 6 Wochen, bis er transportfähig war und nach Hamburg eingeschifft wurde. Hier alle 3 Tage Fieber, Schüttelfröste mit Schweisausbrüchen gehabt. Vom Schiff wurde er ins Eppendorfer Krankenhaus gebracht, wo er ebenfalls die typischen Fieberanfälle angeb-

lich alle 4 Tage durchmachte. Ende Februar 1910 als gebessert entlassen.

März 1910 bekam Pat. in Merseburg wieder einen Fieberanfall mit Schüttelfrost, ging deshalb nach Halle und stand hier in Behandlung der med. Universitäts-Poliklinik. Am 19. III wurde er der med. Klinik überwiesen.

Status praesens: Mittelgrosser Mann. Knochenbau mässig kräftig, Muskulatur schlaff, Fettpolster gering. Keine Drüsenschwellungen, keine Ödeme.

Sichtbare Schleimhäute normal durchblutet.

Milz perkussorisch vergrössert, rückt bei tiefer Inspiration nach unten, eben palpabel.

Sämtliche innere Organe ohne pathol. Befund.

Im Blutausstriche typische Tertianaparasiten.

23. III. Beobachtung ergibt Tertiana anteponens um ca. 3 Stunden. Temp. 41,0° — 40,0°. Typischer Schüttelfrost. Beim Fieberabfall Schweissausbruch.

25. III. Auf Chinin 3 × 0,5 g noch ein typischer Anfall, der aber etwas schwächer ist.

27. III. Anfall ausgeblieben. Wassermann negativ. (Vom 28. III. — 3. IV. 3 × 0,5 Chin. mur. täglich.)

5. IV. Nach Aussetzen des Chinins kein Anfall! Blut plasmodienfrei.

15. IV. Andauernd wohl. Starke Gewichtszunahme. Milz nicht mehr palpabel, perkussorisch aber noch deutlich vergrössert.

20. IV. Gestern nachts wieder Fieberanfall bis 40,0° mit starkem Schüttelfrost. Milz wieder stark vergrössert, auch Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger.

22. IV. Gestern (21. IV.), 30 Stunden nach dem 1. Anfall, ein neuer Fieberanfall. Im Blute reichlich Plasmodien. Fieberabfall erst nach 24 Stunden.

23. IV. Erneuter Fieberanfall.

25. IV. Auf dauernde Chiningaben kein Anfall mehr. Milzschwellung ging wieder zurück.

28. IV. Fieberfrei.

5. V. Wohlbefinden.

12. V. Auf Methylenblau Blasenreizungserscheinungen.

13. V. Blase intakt.

21. V. Wohlbefinden. Gewichtszunahme. Milz perkussorisch vergrössert, nicht mehr palpabel. Leber nicht vergrössert.

26. V. Ganz wohl. Mit Chinin 0,25 täglich entlassen.

III. Fall.

Joseph P., 25 J., Arbeiter in Stössen bei Naumburg a. S. Aufnahme: 20. IV. 1910. Entlassen: 21. VI. 1910.

Anamnestische Angaben: Pat. ist Pole, spricht nicht deutsch. Seit Ende März 1910 in Deutschland. Fieber, laut ärztlichen Schreiben, seit 5. April 1910, hat aber wahrscheinlich schon zu Hause (Mitte März) 1 mal Fieber gehabt. Wegen Typhusverdacht war der Kranke vom 5. IV.—13. IV. im städtischen Krankenhause zu Zeitz. Genaueres nicht zu eruieren.

Status praesens: Mittelgross. Kräftiger Knochenbau, leidliche Muskulatur und ausreichendes Fettpolster. Haut von etwas gelblicher Verfärbung. Sichtbare Schleimhäute blass. Zunge belegt. Tonsillen beiderseits vergrössert, weisslich-gelblicher Belag. Drüsenschwellungen in den beiden Inguinalbeugen. Keine Ödeme.

Thoraxorgane ohne pathol. Befund.

Abdomen normal konfiguriert. Bauchdecken weich. Leichte Druckempfindlichkeit im linken Epigastrium. Leber normal. Milz vergrössert, als harte Resistenz fühlbar.

Urin und Nervensystem o. B.

22. IV. Hämoglobin 65% nach Sahli, Leukozyten 16000 (?); Ezythrocyten 2,044,000.

24. IV. Leukozyten 6400.

29. IV. Polynukleäre Leukozyten 54,6%; Lymphozyten 38,4%; Eos. 0,8%; Mastzellen 0,8%; Übergangsformen 5,4%.

4. V. Heute Schüttelfrost. Temp. 38,8°. Im Blute Tertianaplasmodien in ziemlich grosser Anzahl.

5. V. Noch stärkerer Schüttelfrost. Temp. 38°.

7. V. Heftiger Schüttelfrost. Temp. 40,2°. Milz und Leber palpabel. Im Harn Urobilin.

8. V. Status idem. Temp, 40°.

10. V. Auf Salvarsan 0,5 fieberfrei.

20. V. Andauernd fieberfrei.

31. V. Status idem. Milz kaum zu fühlen.

4. VI. Wieder Temperatursteigerung (41°). Schüttelfrost. Milz etwas fühlbar.

7. VI. Auf Chinin fieberfrei (Ab 7. VI.—20. VI. 2×0,6 Chinin täglich gegeben).

20. VI. Status idem.

21. VI. Milz nicht mehr palpabel. Entlassen.

Die bakteriologische Untersuchung des am 22. IV. eingeschickten Materials ergab: Vidal negativ.

Die serologische Untersuchung des Blutes ergab Wassermann +; Sternsche Modifikation ++++.

IV. Fall.

Stanislaus D., 23 J., Arbeiter in Volkmaritz b. Halle. Aufnahme: 24. V. 1910. Entlassen: 17. VI. 1910.

Anamnese: Pat. ist Pole, nicht viel zu erheben. Als Kind Verbrennung des Brustkorbes. Vor 3 Jahren Rheumatismus. Seit 11 Wochen in Volkmaritz. Seit 4 Wochen Schmerzen in den Gliedern und auf der Brust. Seit Beginn der Krankheit jeden 2. Tag Schüttelfrost, danach Schweissausbruch. Pat. will vorher nie eine ähnliche Krankheit gehabt haben.

Status praesens: Mittelgrosser Mann, von kräftigem Knochenbau, etwas dürftiger Muskulatur und Fettpolster.

Grosse Verbrennungsnarbe in der r. Thoraxpartie und Epigastrium. Haut strahlig verdickt.

Gesichtsfarbe und sichtbare Schleimhäute normal. Keine Drüsenschwellungen, keine Ödeme.

Hals und Rachen o. B.

Thorax links etwas abgeflacht.

Lungengrenzen normal, ziemlich schlecht verschieblich. Perkussion o. p. B. L. h. o. einzelne feinblasige Rhonchi.

Herz. Spitzenstoss im 4. IKR. bis in die vordere Axillarlinie, etwas hebend.

Grenzen. 3. O.—4 JKR, l. vord. Axillarlinie, r. recht. Sternalrand.

Töne. I. Ton sehr leise. An der Basis nur II. Ton hörbar, etwas aczentuiert.

Abdomen normal gestaltet.

Leber um 1 Querfinger in der Mamillarlinie unterhalb des Rippenbogens, nicht deutlich fühlbar.

Milz den Rand um 1 Querfinger überragend, wegen Bauchdeckenspannung schwer aber doch deutlich fühlbar.

Urin und Nervensystem o. p. B.

25. V. Blutbefund: 48 % H. n. S.; 5880 Leukozyten. Heute morgen starker Schüttelfrost und Temperatursteigerung bis 39°. Nachmittags Fieberabfall unter Schweissausbruch. Im Blute ziemlich reichlich Tertianaplasmodien.

27. V. Heute nachts gegen 12 Uhr Schüttelfrost. Temperaturanstieg bis 41°. — Herzspitzenstoss heute entschieden weniger weit nach außen entfernt, Herzdämpfung nach links kleiner.

29. V. Auf 2 g Chinin Anfall nur noch geringen Grades (38,5).

4. VI. Kein Anfall mehr. Milz geht zurück.

8. VI. Andauernd fieberfrei. Milz perkussorisch noch vergrößert, eben palpabel. Am Herzen keine Geräusche.

17. VI. Trotz Weglassens des Chinins kein Anfall mehr. Entlassung.

V. Fall.

Franz P., 25 J., Arbeiter in Gimritz b. Halle. Aufnahme: 20. VII. 1910. Entlassen: 10. VIII. 1910.

Anamnese: Nichts genaues zu erheben (Pole). Angeblich seit 8 Tagen krank. Schmerzen auf der Brust.

Der behandelnde Arzt erkundigt sich nach dem Pat. und teilt uns mit, daß der letztere in seiner Sprechstunde kollabiert sei. Sonst weiß er nichts von ihm.

Status praesens: Mittelgrosser kräftiger Knochenbau, schlaffe Muskulatur, leidliches Fettpolster. Gesicht fieberhaft gerötet. Keine Cyanose, Herpes labialis. Keine Drüsenschwellungen, keine Ödeme.

Leber in der Mamillarlinie um 1 Querfinger den Rippenbogen überragend.

Milz um 2 Querfinger den Rand überragend, hart geschwollen.

Sonstige Organe ohne pathol. Befund.

21. VII. Gestern abend rascher Temperaturabfall von 40,6° bis unter 36°. Starker Schweiss. Status idem. Im Blute Tertianaparasiten in ziemlich reichlicher Zahl.

22. VII. In der Nacht wieder typischer Anfall (40,8).

24. VII. Auf 4 × 0,5 g Chinin Anfall erheblich geringer (38,7°).

26. VII. Kein Anfall mehr. Milzschwellung geht zurück. (Darauf jeden 2. Tag 4 × 0,5 g Chinin).

3. VIII. Andauernd kein Fieberanfall. (Darauf jeden 2. Tag 0,5 Chinin).

10. VIII. Wohlbefinden. Milz eben noch palpabel. Leber nicht mehr vergrössert. Auf Wunsch entlassen.

VI. Fall.

F. S., 25 J., Arbeiter aus Cosnowiezy (Russ.-Polen). Aufnahme 31. V. 1912. Entlassen 23. VI. 1912.

Anamnese: Mit 14 Jahren Typhus, sonst niemals wesentlich krank gewesen.

Vor 8 Tagen erkrankte Patient mit starkem Schüttelfrost und hohem Fieber. Am nächsten Tage fühlte er sich so wohl, dass er wieder seine Arbeit aufnahm. Tag darauf bekam er wieder einen Schüttelfrost mit folgendem hohem Fieber. Das Unwohlsein hielt wieder nur 24 Stunden an, doch blieb Pat. diesmal im Bette. Heute früh trat zum

3. Male Schüttelfrost und zugleich Schmerzen in der Magengegend ein.

Status praesens: Kräftiger Mann in gutem Ernährungszustande. Muskulatur und Fettpolster gut entwickelt. Keine Drüsenschwellungen, keine Ödeme.

Thoraxorgane ohne pathol. Befund.

Abdomen weich, normal gestaltet. Leichte Druckempfindlichkeit im linken Epigastrium.

Leber nicht vergrössert.

Milz vergrössert, palpabel.

Im Urin ganz geringe Spuren Eiweiss. Kein Zucker. Nervensystem o. B.

2. VI. Temperatur seit Nacht wieder hoch (40,5°). Schüttelfrost. Pat. jammert und stöhnt; schweres Krankheitsgefühl, Schmerzen im ganzen Leibe. Leber um ca. 2 Querfinger vergrössert. Milz deutlich palpabel. Urin enthält Urobilin und Spuren von Bilirubin.

Im Blute Tertianaplasmodien in grosser Zahl, meist bereits freiliegend, viel Pigment.

4. VI. Salvarsan 0,4 intravenös. Temp. 40,6°.

5. VI. Morgens vollkommenes Wohlbefinden.

18. VI. Andauerndes Wohlbefinden.

19. VI. Salvarsan 0,3 intravenös.

20. VI. Kein Fieberrezidiv. Wohlbefinden.

23. VI. Leber noch um ca. 2 Querfinger vergrössert. Milz kaum noch deutlich fühlbar. Sonst ganz wohl. Auf Wunsch entlassen. 3 Tage Schonung.

Nachtrag. Ab 6. VI.—23. VI. Temp. 37° nicht übersteigend.

3. VI. Vidal $\begin{matrix}1:50\\1:100\end{matrix}$ { positiv. Paratyphus $\begin{matrix}1:50\\1:100\end{matrix}$ { negativ

VII. Fall.

Karl T., 59 J., Klempnermeister aus Halle. Aufnahme: 16. V. 1913. Entlassen: 10. VI. 1913.

Anamnese: Vor 15 Jahren Typhus.

Pat. war vom März bis August 1912 im östlichen Russland und hielt sich in Lieske, angeblich einer Sandgegend ca. 3 Tage Eisenbahnfahrt jenseits Moskau auf. Unterwegs nur in Moskau und Kalisch aufgehalten. Seitdem aus Halle und Umgebung nicht herausgekommen. Von Wechselfieber oder irgend welchen Krankheitserscheinungen während seines Aufenthaltes in Russland will Pat. nicht wissen.

Am 6. April 1913 bekam Pat. aus voller Gesundheit einen Schüttelfrost, der ca. 3—4 Stunden dauerte; danach heftige Kopf- und Leibschmerzen, sowie Erbrechen. Im Verlauf von 14 Tagen bekam er einen Tag um den anderen einen ähnlichen Schüttelfrost. Dann suchte Pat. einen Arzt auf, der ihm Chinintabletten verschrieb, worauf die Schüttelfröste 3 Wochen lang aussetzten. Am 12. Mai trat wieder ein Schüttelfrost auf. Dauer ca. 4 Stunden. Bis den 16. V. hatte Patient täglich einen ähnlichen Fieberanfall mit Kopf- und Leibschmerzen. Nach dem Anfall jedesmal Erbrechen.

Ausser Mattigkeit, keine sonstigen Beschwerden.

Status praesens: Mittelgrosser Mann. Knochenbau normal. Muskulatur und Fettpolster mässig entwickelt. Keine Drüsenschwellungen, keine Ödeme.

Haut etwas ikterisch verfärbt. Sichtbare Schleimhäute ziemlich blass.

Milz den Rippenbogen um 1 Querfinger überragend Sonst innere Organe ohne pathol. Befund.

Arterienrohr etwas induriert und geschlängelt.

Puls regelmässig, mittelkräftig, beschleunigt.

17. V 1^{20}—1^{50} nachmittag Schüttelfrost. Temp. 40,2°. Im Ausstrichpräparat ein in einigen roten Blutkörperchen blaugefärbter, mit braunen Pigmentkörnchen durchsetzter Inhalt.

18. V. 3^{15}—3^{45} Schüttelfrost. Typische Tertianaplasmodien. (Temp. 39,5; P. 120; Coffein 0,25).

(Am 19. V. und 20. V. Temp. von je 40,5 und 39,8°).

21. V. Neosalvarsaninjektion 0,6 um $10^{1}/_{2}$ Uhr Vormittag. Nachmittag gegen 3 Uhr ein Schüttelfrost und Fieber. T. 41,0°.

22. V. Kein Fieberanfall, keine Plasmodien mehr im Blute.

25. V. Patient steht auf.

30. V. Keine Anfälle mehr. Völliges Wohlbefinden. Milz noch etwas vergrössert.

31. V. Intravenöse Injektion von 0,75 Neosalvarsan = 0,5 Salvarsan.

10. VI. Dauernd fieberfrei. Entlassung. 2 Tage Schonung.

Wie bereits in der Einleitung gesagt worden ist, interessieren uns die hier mitgeteilten Fälle in zweierlei Hinsichten. Erstens, in Bezug auf die Inkubationsperiode der Malaria. Zweitens, in Bezug auf die Salvarsanbehandlung der Malaria. Wir wollen uns zunächst der Frage der Inkubationszeit zuwenden.

Fälle III, V und VI bieten in dieser Hinsicht nichts besonderes. Es handelt sich in allen diesen 3 Fällen um polnische Landarbeiter, die, aus den allerärmsten Schichten der ländlichen Bevölkerung Russisch-Polens geworben, im Frühjahr 1910 resp. 1912 nach Deutschland kamen. Ungebildet wie der grösste Teil ihrer dieses Los teilenden Landsleute, dazu ohne Kenntnis der deutschen Sprache, konnten sie keine einigermassen verwertbaren Angaben machen. Schon die Feststellung der Zeit ihrer Abreise aus dem Heimatsorte und ihres Aufenthaltes in Deutschland ist nicht gelungen, geschweige denn die Feststellung dessen, ob sie schon in ihrer Heimat ein- oder mehrmals eine der jetzigen ähnliche Krankheit durchgemacht hätten.

Im Fall III handelt es sich offensichtlich um ein nach einem Intervall von etwa 15 Tagen eingetretenes Rezidiv. Dieses Intervall wird mit den Angaben von Mariotti-Bianchi, die bei schnell aufeinanderfolgenden Malariarezidiven von Tertiana simplex ein Intervall von 5—18 Tagen annehmen, gut übereinstimmen. (Zit. nach Ziemann, S. 378).

Bei Fall V und VI ist es in Anbetracht der mangelhaften sprachlichen Verständigung wohl möglich anzunehmen, dass leichte Fieberanfälle bereits in ihrer Heimat stattgefunden

hätten, ohne von den betreffenden Patienten bemerkt worden zu sein. Da aber die Möglichkeit der Infektion ausserhalb ihrer Heimat, wegen der bereits in unserer Einleitung hervorgehobenen Malariafreiheit von Halle und Umgebund, mit absoluter Sicherheit auszuschliessen ist, so bleibt uns nichts übrig, diese Fälle als Rezidive anzusehen, deren Latenzzeit nicht genau festzustellen ist.

Ebenfalls als chronisch rezidivierende Malaria sind Fall I und II zu deuten, wo es sich um Deutsche handelt, die ihre Malaria in Bulgarien resp. Brasilien aquizierten. Es sei noch die im Fall II etwa 14—21 Tage dauernde Inkubationszeit hervorgehoben.

Zuverlässig, wenn auch nur in beschränktem Masse, scheinen uns die Angaben im Falle IV zu sein. Der Pat., ebenfalls polnischer Landarbeiter, will vorher nie Malaria gehabt haben. Ende der 7. Woche seines Aufenthaltes in Deutschland bekam er zum 1. Male einen typischen Fieberanfall mit Schüttelfrost und Schweissausbruch, der sich danach im Verlaufe von 4 Wochen jeden 2. Tag wiederholte. Auf den oben angeführten Auseinandersetzungen fussend, dürfen wir in diesem Falle eine Inkubationsdauer von etwa 50 Tagen annehmen.

Im Fall VII handelt es sich um einen absolut vertrauenswerten, intelligenten, 59jährigen deutschen Klempnermeister, der im Auftrage einer Hamburger Firma von März bis August 1912 im östlichen Russland sich aufhielt. Während dieser Zeit fühlte sich der Pat. vollkommen gesund. Auf der Fahrt heimwärts stieg er nur in Moskau und Kalisch, völlig maleriafreie russische Städte, ab. Seit seiner Rückkehr kam er aus Halle und Umgebung nicht heraus uud fühlte sich fortwährend gut. Am 6. April bekam der Patient einen Schüttelfrost mit heftigen Kopf- und Leibschmerzen und Erbrechen. Ähnliche Anfälle wiederholten sich jeden 2. Tag im Verlaufe von 2 Wochen. Mit absoluter Sicherheit ist hieraus zu folgern, daß der Ausbruch des Erstlingsfiebers nach einer Inkubationsdauer von ca. 8 Monaten stattfand.

Trotz der grossen Fortschritte, die auf dem Gebiete der Maleriaforschung in den letzten 3 Dezennien gemacht worden sind, sind noch manche Fragen nicht völlig geklärt. Zu diesen gehört auch die Frage der Inkubationsdauer bei den verschiedenen Malariaarten. Die Angaben zahlreicher Autoren sind bis auf den heutigen Tag bezüglich dieser Frage ausserordentlich variabel.

Wir wollen nunmehr, den Angaben Mannabergs und Ziemanns folgend, die natürliche, experimentelle und die sogenannte überlange Inkubation nacheinander besprechen.

Schon vor der durch Ross in der 1. Hälfte des Jahres 1898 gemachten Entdeckung des Entwicklungsganges der Protozoen in der Stechmücke und ebenfalls vor der in demselben Jahre durch Bignann, Grassi und Bastianelli in einwandfreien Untersuchungen völlig aufgeklärten Entwicklung der verschiedenen Malariaparasiten in der Mücke, hatte man empirisch die natürliche Inkubationsdauer auf 10—14 Tage angesetzt, in Fällen schwerster Infektion auf mindestens 5—6 Tage.

Die Möglichkeit einer Erkrankung nach einer Inkubation von einigen Stunden, wie es Hertz und Plehn behaupteten, scheint Mannaberg unzutreffend zu sein. Auf keine Weise, meint der Autor, ist es anzunehmen, dass der Organismus von einer so grossen Zahl von Parasiten befallen werden sollte, dass dieselben ohne vorher stattgehabte Vermehrung — eine solche findet bei den sich am raschesten teilenden Parasiten erst nach Ablauf von 24 Stunden statt — binnen wenigen Stunden Fieber verursachen könnten.

Mit noch mehr Heftigkeit wird diese Behauptung von Ziemann und Ruge bestritten. Nach der Meinung dieser Autoren konnte sie nur auf Grund irrtümlicher Vorstellungen über die Biologie der Malariaparisiten ausgesprochen werden. „Selbst wenn durch Dutzende von Anophelinen gleichzeitig einige 1000 Sporozoiten übergeimpft würden, müsste doch voraussichtlich eine mindestens einmalige Vermehrung der aus den Sporozoiten umgewandelten Schizonten stattgefunden

haben, damit die Schizonten zahlreich genug würden, um einen deutlichen Fieberanfall erzielen zu können. Eine Inkubationsdauer von 2—3 Tagen bliebe demnach die kürzeste, die überhaupt möglich wäre." (Ziemann, S. 312).

Es ist selbstverständlich, daß die Inkubationsdauer nur in denjenigen Fällen sich genau feststellen lässt, wo die erkrankten Personen ganz kurze Zeit und nur einmal der Infektionsquelle ausgesetzt waren, wie z. B. bei Schiffsmannschaften, die sich für einige Stunden am Lande aufhielten, dann auf das Schiff zurückkehrten und die Küste verliessen. Leider sind in der Literatur bis jetzt sehr wenig solche Fälle, wo sich die Inkubationszeit mit Sicherheit ableiten liesse, beschrieben worden. Es mögen nun folgende einwandsfreie Angaben erwähnt werden.

Lind berichtete über das Schiff „Merlin", das sich 6 Tage lang an der Küste von Senegambien aufhielt und dessen Mannschaft zwecks Beschaffung von Holz und Wasser ans Land geschickt wurde. 2 Tage, nachdem das Schiff in die See ging, erkrankten die Leute, welche Holz gefällt hatten, einen Tag später die übrigen. Danach soll die Inkubation etwa 8—9 Tage gedauert haben.

Nach Blaxall erkrankten auf einem Kriegsschiffe, das sich 5 Tage im Hafen von Port-Louis aufhielt, 2 Leute nach 12 bezw. 14 Tagen, zwei andere nach 48 resp. 160 (!) Tagen. (Zit. n. Mannaberg.)

Gioseffi konnte bei der Mannschaft zweier Transportschiffe, welche aus Indien und Afrika in Triest ankamen, und bei denen an Bord explosionsartig eine Malariaepidemie ausgebrochen war, genau die Inkubationsdauer für beide Malariaformen feststellen. Mit ziemlicher Sicherheit konnte er bei Malaria-perniciosa eine Maximallatenz von 13,75, eine Minimallatenz von 11,75, eine durchschnittliche Latenz also von 12,75 Tagen konstatieren.

Für die mildere Tertianaform betrug das Maximum der Latenz 22, das Minimum 10, also 16 Tage im mittleren Durchschnitte.

Sorel beschrieb einen Fall, wo die Infektion auf dem durch ungesundes Terrain führenden Wege zwischen Bougie und Takitount erfolgte und wo die Inkubation 7—9 Tage betrug, (Zit. n. Mannaberg).

Golslough berichtete über einen Patienten, der sich in Spanien, bei absoluter Exklusion einer vorherigen Infektionsmöglichkeit, am 26. Juli 1900 mit Malariaparasiten infiziert hatte. Erst am 12. August desselben Jahres in London trat ein Fieberanfall auf. Es folgt daraus eine Inkubationszeit von 18 Tagen.

Es ist ersichtlich, dass aus dem eben angeführten, zwar kleinen Material sich leicht der Schluss folgern lässt, dass die Malaria, ungleich manchen anderen Infektionskrankheiten, keine fixe Inkubationsdauer hat, in der übergrosser Mehrzahl der Fälle aber scheint sie 6—20 Tage zu betragen. Dies ist am leichtesten auf die Weise zu erklären, dass die zur Zeit der Infektion dem Organismus einverleibte Quantität von Parasiten ebensoviel Zeit zu ihrer Vermehrung braucht, um die Symptome der Malariainfektion hervorzurufen. Auf diese zu verschiedener Zeit stattfindende Vermehrung der Parasiten im Organismus der infizierten Person von ausschlaggebenden Einflusse sind folgende Momente:

1. die Quantität der einverleibten Parasiten,
2. die scheinbar individuell verschiedene Fähigkeit derselben, sich im Blute der infizierten Person zu vermehren, mit anderen Worten, die Parasitenspecies und
3. die verschiedene, individuelle Resistenz des infizierten Menschen.

Ziemlich übereinstimmend mit dieser durchschnittlichen natürlichen Inkubationsdauer steht diejenige bei der experimentell erzeugten Malaria. Es würde zu weit führen, alle die einzelnen Versuche der zahlreichen Forscher, die der durch Gerhardt zum 1. Male festgestellten künstlichen Überimpfung folgten, hier aufzuführen, und ich verweise hiermit auf Mannaberg Tabelle I. Es sollen nur einige, weil am meisten interessanteste Angaben erwähnt werden.

Nach Bein betrug bei 4 Personen, bei denen die Überimpfung mit Tertianaparasiten gelang, die Inkubationsdauer durchschnittlich 10 Tage.

Nach di-Mattei dauerte die Inkubation bei Infizierung mit Quartanaparasiten in 2 Fällen 18 resp. 11 Tage, im Durchschnitt also 14,5 Tage.

Nach Mannaberg ergaben sich in 5 Fällen von künstlich übertragener Quartana Inkubationen von 11—18 Tagen. Das Mittel betrug also 13,4 Tage.

Inkubationen von 6—21 Tagen wurden erreicht bei 7 Fällen von Tertiana. Im Durchschnitt also 11 Tage.

Inkubationsdauer von 3—14 Tagen wurde festgestellt ebenfalls bei 7 Fällen von Malaria-perniciosa. Das Mittel betrug 6,5 Tage.

In 2 Fällen, wo angeblich Halbmonde ohne Schizonten überimpft wurden, betrug die Inkubation 13, resp. 15 Tage, im Durchschnitte 14 Tage.

Nach Bignami und Bastianelli betrug die Inkubationsdauer in den von ihnen mitgeteilten Fällen bei der Quartana 11 bzw. 15 Tage, bei der Tertiana 10 bzw. 12, bei der Perniciosa 3 bzw. 5 Tage.

Abseits von den bisher erwähnten, fast übereinstimmenden Zahlenangaben stehen diejenigen von Elting und Celli. Durch intravenöse Überimpfung von 3 bzw. 5 ccm Blut, erreichte Elting bei der Tertiana eine Inkubationszeit zwischen $1^1/_3$ und 7 Tagen, bei der Perniciosa eine solche zwischen $1^1/_2$ und 7 Tagen. Celli beobachtete bei der Quartana ein 47tägiges, bei der Perniciosa ein 17tägiges Inkubationsstadium (Ziemann, S. 313).

Wir sehen also, dass es absolut unmöglich ist, auch bezüglich der experimentellen Malariainfektion eine bestimmte Inkubationszeit festzustellen. Selbstverständlich ist diese ebenfalls von den oben erwähnten ursächlichen Momenten, die auf die normale Inkubation von ausschlaggebendem Einflusse sind, in demselben Masse abhängig. Nur soviel geht aus den Impfungen hervor, dass die Quartana die längste,

die Perniciosa die kürzeste Inkubationsdauer aufweisen können.

Schon im oben nach Mannaberg zitierten Fall von Blaxall sind wir der Möglichkeit der überlangen Inkubationszeit begegnet. Und tatsächlich soll es, wie es auch Mannaberg und Ziemann in ihren klassischen Werken über die Malaria erwähnen, Fälle geben, in denen die Malariainfektion Monate selbst Jahre nach dem Verlassen der Malariagegend bei der betreffenden Person zum 1. Male zum Ausbruch gekommen ist, ohne dass die Möglichkeit einer Neuinfektion bestanden hat. Dieser latente Zustand der Malaria, bei dem die Malariakeime keine äusserlich sichtbaren Erscheinungen weder in Form eines Fiebers, noch in der einer sich klinisch bemerkbar machenden Anämie, erzeugen, wird ganz plötzlich manifest infolge irgend einer Schädlichkeit, die zu einer wenn auch nur vorübergehenden Schwächung des Organismus führt, sei es Trauma, operativer Eingriff, Erkältung, Überanstrengung, Klimawechsel, Ärger, Diätfehler etc.

Dass die Malariaparasiten Monate und Jahre hindurch im Blute kreisen können ohne irgendwelche Erscheinungen im eben genannten Sinne hervorzurufen, ist kaum zu bezweifeln. So behauptet Low in einem Beitrag zur Dauer der Malaria, im Blute mehrerer Leute nach $2^1/_2$ Jahren seit der Infektion, bei vollkommener Exklusion einer Reinfektion, Malariaparasiten gefunden zu haben. — In manchen Distrikten auf den Philippinen konnte durch Strong bei fast 50% von Kindern die latente Malaria durch Blutuntersuchung festgestellt werden. — Baelde fand unter 124 Personen, die aus Niederländisch-Indien kamen, in 16 Fällen Malariaparasiten im Blute, und zwar 10 mal den Tertianaparasiten und 6 mal den der Tropica. Von diesen 16 Patienten hatten sich nur 2 krank gemeldet, die übrigen fühlten sich vollkommen gesund. — Mühlens konnte mit Hilfe der Dempfwolfschen Methode im Blute mehrerer Kinder in Wilhelmshaven und Umgegend, die seit 1—2 Jahren keine Anfälle mehr gehabt hatten, Malariaparasiten nachweisen.

Was die Erklärung der Möglichkeit des überlangen Inkubationsstadiums anbelangt, teilt Mannaberg die Meinung Thayers, dass die Parasiten sich anfangs im Blute vermehrt haben, dass sie aber auf dem Wege der Spontanheilung niemals zu solcher Zahl angewachsen sind, um die Symptome der Malariainfektion manifest werden zu lassen. Erst nach Verlauf von mehreren Wochen bzw. Monaten ist die Menge der Parasiten so weit gestiegen, dass es zu einem Rezidiv kommt, welches infolge der Symptomlosigkeit der bisher bestandenen, aber kaum bemerkbaren Malariakrankheit als Primäraffektion derselben imponiert.

Ziemann sucht die Erklärung dieser Möglichkeit in der Annahme zu finden, dass in solchen Fällen die Malariakeime längere Zeit in einer Form sich im Organismus aufhalten, die gegen äussere Einflüsse sich als sehr resistent zeigt. Dies sind die Makrogameten, die, wie die Gameten im allgemeinen, „dann im Blute auftreten, wenn die Entwicklungsbedingungen für die Schizonten im Körper ungünstig geworden sind“ (Ziemann S. 278) und „im Blute auch in der fieberfreien Periode kreisend, das Rezidiv hervorrufen.“ (Claus Schilling). Die Parthenogenese resp. die Umwandlung der Makrogameten in Schizonten findet erst dann statt, wenn der Organismus infolge einer oder mehrerer der oben genannten oder ähnlichen Schädlichkeiten an seiner Resistenz eingebüsst hat. Dadurch kommt es zum Auftreten des Erstlingsfieber nach einem enorm langen Latenzstadium, dass als sehr langes Inkubationsstadium aufgefast werden kann.

Durch diese Annahme sind auch diejenigen Fälle zu erklären, wo eine Anzahl von Monaten nach einer stattgefundenen akuten Malariainfektion bei völligem Wohlbefinden wieder ein neuer Anfall auftritt. „Die in inneren Organen bis zum erneuten Fieberanfall gewissermassen schlummernden Makrogameten haben eben keine anämisierende Wirkung ausüben können.“

Nach Mariotti-Bianchi sollen die Rezidive bei mit längeren Intervallen aufeinanderfolgenden Rezidiven durch-

schnittlich schwanken zwischen 3 und 13 Monaten bei Tertiana simplex, bei den Perniciosafiebern zwischen 4 und 8 Monaten. Indessen können die Intervalle noch grössere Werte betragen. (Zitiert nach Ziemann).

Nach Nocht sind die Rezidive nicht sicher zu verhüten; sogar nach 3jähriger „Heilung" können ohne neue Infektionsmöglichkeit neue Fieberanfälle auftreten.

Schilling beschrieb 1903 ein Rezidiv einer in den Tropen erworbenen Tertiana, welches $8^1/_2$ Monate nach dem Verlassen der Malariagegend (Ostafrika) und ca. $2^1/_2$ Jahre nach dem letzten in Afrika beobachteten Fieberanfall auftrat.

Manson hat an sich selbst ein durch mikroskopische Untersuchung festgestelltes Tertianarezidiv nach 9 Monaten auftreten sehen.

Schellong berichtete über 2 Rezidive, die er nach Verlauf von 14 bzw. 26 Monaten, nachdem er Kaiserwilhelmsland verlassen und seitdem sich in malariafreien Orten aufgehalten hatte, durchgemacht hatte.

v. Leyden sah bei einem karzinomkranken Apotheker aus Russland einen typischen Malariafieberanfall 3 Jahre nach dem letzten angeblichen Fieberanfall auftreten, der durch den Nachweis von Malariaparasiten im Blute bestätigt werden konnte.

Breinl berichtete über ein Malariarezidiv nach 7 Jahren. Das Rezidiv wurde mikroskopisch bestätigt und hatte seine Ursache in einer akuten Blinddarmentzündung.

Nach dieser kurzen, nur die uns zugänglich gewesene Literatur umfassenden Übersicht wollen wir wieder auf den vorher besprochenen Fall VII zurückgreifen und einige Momente uns in die Erinnerung zurückrufen. Dies sind die absolute Zuverlässigkeit des überaus intelligenten Patienten, die ausschliessliche Infektionsmöglichkeit in der angeblich zwar sandigen Gegend Ostrusslands, das volkommene Wohlbefinden des Patienten während seines Aufenthaltes daselbst wie ebenso darauf in Halle bis auf den Tag des Eintretens des Fieberanfalles und die absolute Exklusion einer Infektions-

möglichkeit in Halle im Jahre 1912—1913. Wir glauben auf Grund dessen behaupten zu dürfen, dass dieser von uns mitgeteilte Fall das längste, bisher je beobachtete Inkubationsstadium aufzuweisen hat, nämlich ein solches von ca. 8 Monaten. Was die Erklärung der so langen Inkubationsperiode in diesem Fall anbelangt, so haben wir den oben angeführten Auseinandersetzungen bezüglich der überlangen Latenzmöglichkeit nichts weiter hinzuzufügen.

Wir wollen nun die Frage der Salvarsanbehandlung der Malaria einer möglichst eingehenden Betrachtung unterziehen. Wir beabsichtigen hier denselben Weg, wie in der Besprechung der Inkubationsfrage, zu gehen, nämlich wir besprechen vorher die in der Klinik mit Salvarsan behandelten Fälle, daran fügen wir die wichtigsten Angaben der sämtlichen uns zugänglich gewordenen Autoren bezüglich dieser Frage.

Von den sämtlichen von uns mitgeteilten Fällen sind nur die Fälle III, IV und VII in dieser Hinsicht zu verwerten. Im Fall III handelt es sich eventuell, wie schon oben hervorgehoben ist, um ein nach einem Intervall von etwa 15 Tagen eingetretenes Rezidiv. Auf die am 10. V. verabreichte Dosis von 0,5 Salvarsan blieb der Pat. bis zum 4. VI., d. h. rund 24 Tage fieberfrei; auch die Milzschwellung ging zurück und fast völliges Wohlbefinden stellte sich ein. Am 4. VI. rezidivierte die Krankheit jedoch wieder mit Schüttelfrost und Temperatursteigerung bis 41°; die Milz wurde wiederum fühlbar. Darauf wurde die Chinintherapie aufgenommen, die bis zum 20. VI. stattfand. Nach dauerndem Wohlbefinden erfolgte am 21. VI. die Entlassung.

Wenn in diesem Falle das Endresultat nicht dem Salvarsan zugeschrieben werden kann, so ist doch das Ausbleiben des Fiebers im Verlaufe von 24 Tagen nach einer einmaligen Salvarsaninjektion von 0,5 nicht zu verkennen.

Der Patient im Fall VI wurde in die Klinik eingeliefert, nachdem er zu Hause 3 mal im Laufe von 8 Tagen Schüttel-

fröste und Temperatursteigerungen gehabt hatte. Am 4. VI. wurde 0,4 Salvarsan intravenös injiziert, der Fieberanfall blieb aber an diesem Tage nicht aus, was dadurch erklärt werden muss, dass die sogenannte Sporulation noch vor der Injektion stattgefunden hatte. Tags darauf trat Wohlbefinden ein, das noch am 18. VI. verzeichnet werden konnte. Am 19. VI. wurde 0,3 Salvarsan intravenös wiederholt injiziert. Bis zum 23. VI. fortdauerndes Wohlbefinden. Die Milz war kaum noch deutlich zu fühlen. Auf wiederholten Wunsch wurde der Pat. an demselben Tage als geheilt entlassen. Wir sehen also, dass in diesem Falle, ungleich dem bei der Chinintherapie meist erst nach mehrtägiger Verabreichung des Mittels folgenden Aussetzen des Fieberanfalls, das Fieber gleich nach der 1. Salvarsaninjektion völlig verschwunden ist, und durch die nach 15 Tagen wiederholte Salvarsanapplikation vollkommene Heilung erzielt worden ist, soweit es die kurze Beobachtungszeit zu kontrollieren erlaubte.

Wie schon bekannt, bekam der Pat. im Falle VII am 6. April 1913 plötzlich einen typischen Malariafieberanfall, dem im Verlaufe von 14 Tagen jeden 2. Tag ähnliche Anfälle folgten. Auf Chiningebrauch setzten die Anfälle bis zum 12. Mai 1913 aus. Dann traten sie wieder auf, diesmal aber täglich. Dies ist nur dadurch zu erklären, dass im Blute des Pat. zwei verschiedene Generationen von Tertianaplasmodien sich befanden. Während die eine Generation in ihrer Entwicklung soweit vorausgegangen war, dass sie schon am 6. April einen Tertianfieberanfall verursachte, erreichte die zweite Generation ihre volle Entwicklung erst am 12. oder 13. Mai. Tags darauf oder tags vorher wurde durch die 1. Generation ein Rezidiv erzeugt. Da die weitere Entwickelung der Parasiten der beiden Generationen etwa 24 Stunden nacheinander folgte, so wurde auf diese Weise täglich ein Fieberanfall hervorgerufen. Folglich haben wir hier nicht mit einer Umwandlung einer Tertianform in eine Quotidianform der Malaria (etwa durch die Wirkung der

Chinintherapie vollzogen?), sondern am wahrscheinlichsten mit einer Tertiana duplex zu tun.

Der Pat. bekam am 21. V. um $10^1/_2$ Uhr vormittags 0,6 Neosalvarsan intravenös injiziert. Nachmittag gegen 3 Uhr ein Schüttelfrost und Temperatur bis 41^0. Am 22. V. kein Fieberanfall mehr und im Blute waren keine Plasmodien mehr nachzuweisen. Bis zum 30. V. war kein Fieberanfall mehr zu verzeichnen; völliges Wohlbefinden des Pat. Am 31. V. wurde 0,75 Neosalvarsan wiederholt intravenös injiziert. Bis zum 10. VI., dem Tage der Entlassung, blieb der Pat. dauernd fieberfrei. Wir sehen also, dass das Neosalvarsan, in einer dem Salvarsan entsprechenden Dosis intravenös appliziert, dieselbe günstige Wirkung entfaltet hatte Schon nach der ersten Injektion blieb am folgenden Tage der Fieberanfall aus, die Plasmodien verschwanden völlig aus dem Blute und Wohlbefinden trat schnell ein. Durch eine nach 10 Tagen wiederholte Neosalvarsaninjektion von 0,75 wurde dem gewöhnlich um diese Zeit auftretenden Rezidive entgegengesteuert und der Pat. blieb bis zur Entlassung völlig fieberfrei.

Den zahlreichen Versuchen der Anwendung des Salvarsans bei dem Skorbut, Febris recurrenz, Anthrax, Scharlach, akuten Streptokokken- und Staphylokokkenkrankheiten, die mit den Namen von Tuschinsky, Iwaschenzow, Smirnoff, Becker, Jochmann, Iversen und Luksch eng verbunden sind, sowie den experimentellen Versuchen mit Salvarsan bei Trypanosoma, die an die Namen Jakimow und Jakimowa geknüpft sind, sind die Versuche der Salvarsanbehandlung der sämtlichen Arten der Malaria seitens vieler Autoren vorausgegangen. Schon im Jahre 1910 berichtete Iversen-Petersburg über die von ihm angewandte Salvarsanbehandlung bei 5 nicht besonders schweren Fällen von Malaria-tertiana, die günstige Resultate gezeitigt, hatte. Nach einer einmaligen intravenösen Injektion traten keine weiteren Anfälle mehr auf, die subjektiven und objektiven Krankheitssymptome, wie Milzschwellung etc.

schwanden rasch und die Kranken genasen. Die anfangs in grosser Zahl in den roten Blutkörperchen eingeschlossenen Plasmodien waren darauf im Blute nicht mehr vorhanden.

Fast zu gleicher Zeit bot sich Nocht und Werner in der Krankenabteilung des Hamburger Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten die günstige Gelegenheit in einer beträchtlichen Zahl von Fällen schwerer, aus Brasilien hergebrachter Malaria-tropica und Tertiana, die sich gegen Chinin ausserordentlich resistent erwiesen hatten und bei denen schwere Rezidive aufgetreten waren, die Wirkung des Salvarsans zu erproben. Der Erfolg war der, dass 0,3 Salvarsan intramuskulär injiziert eine starke antiparasitäre Wirkung ausübte, eine Heilung jedoch nicht erzielt wurde, was die Autoren auf die einmalige kleine Dosis zurückführten. Sie setzten ihre Behandlung fort, diesmal aber bestand die Applikationsmethode aus einer erstmaligen intravenösen und einer am nächsten Tage folgenden intramuskulären Injektion von je 0,6—0,7 Salvarsan, und bald darauf konnte Werner ebenfalls über folgende günstige Resultate berichten. Bei allen 11 Fällen von Tertiana trat schnell Entfieberung und Besserung des Wohlbefindens sowie gleichzeitiges Verschwinden nach spätestens 48 Stunden sowohl der Schizonten als auch der Gameten aus dem Blute. Dagegen gelang es nur in der Hälfte der Tropicafälle eine zeitweilige vollständige Sterilisation des peripherischen Blutes zu erreichen, wobei auch kein einziger Fall der letzteren frei von Rezidiven blieb, während bei den Tertianfällen nach Gaben von 0,6—0,7 keine Rückfälle mehr auftraten. Auf Grund dieser Beobachtungen sprach Verfasser die Meinung aus, dass es mit Recht anzunehmen wäre, dass das Salvarsan bei Vervollkommnung der Applikationsmethode, namentlich bei Steigerung der Einzeldosis und Wiederholung der Injektion, eine wertvolle Bereicherung der Malariatherapie, allerdings nur der Tertianaform, werden würde. In Fällen von Chininintoleranz des Pat., resp. Chininresistenz der Parasiten ist das Salvarsan nach Verfasser geradezu indiziert, da keine Neben-

wirkungen seitens dieses Mittels bei solchen schweren Fällen von Malaria bisher beobachtet worden waren. Ähnliche Resultate erzielten Iversen und Tuschinsky sowohl an ihrem zahlreichen Material von Malariakranken in Petersburg als auch besonders in einigen malariaverseuchten Ortschaften des Kaukasus und am Schwarzen Meer, wo ihnen die günstige Gelegenheit geboten war, ihre Beobachtungen auf Tropica- und Quartanafälle auszudehnen. Im Ganzen unterzogen sie in den Monaten August und September 1910 60 Patienten der Salvarsanbehandlung, und zwar 27 Tertiana-, 27 Tropica-, 4 Quartana- und 2 Tertiana-Tropica-Fälle. Auch sie konnten durchgreifende Unterschiede in der Wirkung des Salvarsans bei den einzelnen Malariaarten konstatieren. Bei den sämtlichen Tertianafällen wurde durch eine meist einmalige intravenöse Injektion von 0,5 Salvarsan völlige Heilung erzielt. In der Mehrzahl dieser Fälle verschwanden die Parasiten nach 12—24 Stunden aus dem Blute. Bei der Tropicaform liess sich durch Dosen von 0,5—0,8 bloss eine temporäre Entfernung der Ringe aus dem Blute und damit eine Temperaturerniedrigung erzielen. Noch weniger beeinflussbar stellte sich die Quartanaform heraus.

Georgiewsky wandte 1910 das Salvarsan mit Erfolg bei mehreren Tertianafällen an, während die Quartana sich nicht im geringsten beeinflussen liess.

Die in demselben Jahre von Rumpel bei 6 Tropica- und 5 Tertianafällen gezeitigten Resultate der Salvarsantherapie deckten sich im wesentlichen mit denen von Werner, Iversen und Tuschinsky. Die Tropicafälle liessen sich sehr wenig, bezw. garnicht beeinflussen, bei den Tertianafällen verschwanden die Parasiten nach einer intraglutaealen Injektion von 0,3 Salvarsan nach 36—40 Stunden völlig aus dem Blute. Es folgte rapide Gewichtszunahme, sowie schnelle Besserung des Allgemeinbefindens. In 3 Fällen jedoch traten nach 12, 20 und 22 Tagen Rückfälle auf, was vom Autor auf die einmalige kleine Dosis zurückgeführt wird.

Über gute Erfolge berichteten ferner Tedesko, Weinfurter, Nicolle und Conseil.

Demgegenüber glaubte Fleckseder dem Salvarsan einen dauernden günstigen Erfolg absprechen zu dürfen. Bei einem mit 0,3 Salvarsan intraglutaeal behandelten Fall von Malaria tertiana sah Verfasser bei normaler Temperatur des Patienten die Plasmodien aus dessen Blut während der ganzen Spitalbehandlung nicht verschwinden und nach 41 Tagen ein Rezidiv auftreten.

Bilfinger betrachtete das Salvarsan nur als geeignetes Mittel, die Resistenz der Malariaparasiten aufzuheben und dieselben von neuem für die chemische Einwirkung des Chinins empfänglich zu machen.

Mit der weiteren Ausdehnung der Salvarsananwendung bei Malaria und Vervollkommnung der Applikationsmethode häuften sich die günstigen Ergebnisse der sämtlichen Autoren auch im Bezug auf die Dauerheilung, und damit neigten sich deren Anschauungen auf die Seite der positiven Lösung der Frage der Salvarsananwendung bei der Therapie der Malaria.

1911 berichtete Haler über günstige Erfahrungen bei Malaria-tertiana, Lues und Febris recurrens.

Einen ganz eminenten Erfolg auch hinsichtlich der Dauerheilung erzielte Hartwig 1911 durch eine einmalige Anwendung von 0,4 Salvarsan bei einem Manne, der seit Jahren an Malaria-tertiana litt und bei dem Hinfälligkeit, Polyneuritis, Zeichen einer Geisteskrankheit im Sinne Korsakoff und eine chronische Haftpsychose bestanden. Chinin hatte keine Wirkung.

Erwähnenswert ist der in der Literatur bis jetzt alleinstehende, von Reich 1911 durch eine einmalige intravenöse Injektion von 0,6 Salvarsan mit Erfolg behandelte Fall von schwerer Malaria-quartana. Im Verlaufe von 4 Monaten war kein Rezidiv zu verzeichnen.

Cestan und Pujol berichteten 1912 über 2 Malariakranke, die nach erfolgloser Chininbehandlung durch eine

einmalige intravenöse Injektion von 0,6 Salvarsan vollkommen geheilt worden waren.

In einer zusammenfassenden Übersicht der sämtlichen 77 von ihm mit Salvarsan behandelten Malariafälle, deren Ergebnisse bereits an anderen Stellen mitgeteilt und im wesentlichen von uns oben dargelegt wurden, kam Tuschinsky zum Schluss, dass das Salvarsan bei einer intravenösen Injektion von mindestens 0,5, nach 10 Tagen wiederholt, ein absolut zuverlässiges Heilmittel der Malaria tertiana darstellt.

Werner berichtete 1912 über weitere 22 in der Krankenabteilung des Hamburger Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten mit Salvarsan behandelten Malariafälle, die die 1910 vom Verfasser mitgeteilten Resultate in genauer Übereinstimmung bestätigten. Auf Grund dessen sprach Verfasser die Meinung aus, dass das Salvarsan als ein vollwertiges Ersatzmittel für das Chinin bei der Malaria-tertiana anzusehen ist. Rezidive sind durch eine nach etwa 10 Tagen wiederholte zweite intravenöse Salvarasaninjektion von 0,5, in sehr schweren Fällen durch eine dritte, mit absoluter Sicherheit zu vermeiden.

Die Verdrängung des Salvarsans durch das Neosalvarsan liess, wie auf den übrigen Gebieten der praktischen Medizin, auch hier nicht lange auf sich warten. Und da waren ebenfalls Iversen und Tuschinsky die ersten, die 1912 über 5 Fälle von Malaria-tertiana mitteilen konnten, bei denen das Neosalvarsan nach einer zweimaligen intravenösen Injektion von 0,75 dieselben günstigen Dauerresultate gezeitigt hatten.

Werner berichtete 1912 über 2 Tertianafälle, bei denen das Neosalvarsan, in die Vene und die Muskulatur injiziert, ebenso gut spezifisch gewirkt hatte, wie das Salvarsan. Bei je einem an Tropica Erkrankten wurde Neosalvarsan in die Muskulatur oder in die Vene in einer Dosis bis 1,2 eingespritzt. Trotzdem wurde keine klinische Heilung erzielt.

Schaefer teilte 1912 einen mit Neosalvarsan prompt geheilten Fall von Malaria-tertiana mit. Das Blut des Pat. blieb im Verlaufe von 2 Monaten fortdauernd normal.

Die spezifische Wirkung des Neosalvarsans konnte ebenfalls 1912 von Iwanow in 7 Tertianafällen konstatiert werden. Die Nebenwirkungen und reaktiven Erscheinungen waren dabei recht mässig. In 2 Fällen trat aber ein Rezidiv auf.

Baetge gelang es 1913 in 4 Fällen von Malaria-tertiana durch eine einmalige intravenöse Injektion von 0,9 Neosalvarsan ein völliges Verschwinden der Parasiten aus dem Blute nach 8 Stunden zu erzielen, sowie den ganzen Krankheitsprozess mit sämtlichen Begleit- und Folgeerscheinungen glatt zu kupieren. Bei einem Pat. wurde nach 10 Tagen die Injektion wiederholt. Nach $2^1/_2$ Monaten waren keine Plasmodien im Blute nachzuweisen.

Aus dieser Übersicht der zur Zeit noch nicht allzureichen Literatur über die Salvarsananwendung bei der Therapie der Malaria ist es leicht auf deren Entwickelungsgang zu schliessen. Da man einerseits um das Jahr 1910 im allgemeinen dem Salvarsan wegen der vermeintlichen komplizierten Nebenwirkungen und ernsten Folgezustände abgeneigt war, andererseits im Chinin doch ein altbewährtes Mittel für alle Malariaarten, vom Schwarzwasserfieber abgesehen, hatte, so ist es verständlich, dass man anfangs das Salvarsan nur in denjenigen schweren Fällen von Malaria angewandt hatte, wo man einerseits wegen des Versagens des Chinins, sei es wegen Chininresistenz der Parasiten, sei es wegen Chininintoleranz der Pat., oder wo man andererseits, da wegen schwerer Hinfälligkeit und Kachexie eine schnelle Heilung erwünscht war, zu einem anderen Mittel greifen musste. Dazu bot sich Nocht und Werner ein reiches Material sehr schwerer chininresistenter Fälle aus Brasilien, Iversen und Tuschinsky ebenfalls ein solches von ziemlich schweren Malariafällen sämtlicher Art auf dem Kaukasus und am Schwarzen Meer. Die Wirkung war eine prompte

bei der Tertiana, zum Unterschied von der nur temporären bei der Tropica und Quartana. Die Form und die Menge des von diesen Autoren angewandten Medikamentes erfuhr einige nennenswerte Wandlungen. Die einmalige intramuskuläre oder subkutane Injektion in Dosen von 0,3 Salvarsan hat allmählich der kombinierten Behandlung, in Dosen von 0,5–0,7 verabreicht, weichen müssen. Zu dieser Zeit konnten Georgiewsky, Rumpel, Tedesko, Weinfurter, Nicolle und Conseil ebenfalls günstige Resultate bei der Tertiana verzeichnen, obwohl es bei der meist applizierten kleinen Dosis bei den meisten von diesen Autoren nicht ohne Rezidive blieb. Fleckseder nahm eine negative Stellung ein, Bilfinger sprach dem Salvarsan bloss die Eigenschaft des Aufhebens der Chininfestigkeit der Parasiten zu.

Im Laufe der Zeit, als das Salvarsan bei allen Fällen von Malaria, ungeachtet deren Grad der Schwere angewandt wurde, zeigte sich die intravenöse Injektion, sowohl was die Promptheit der Wirkung anbelangt, als auch mit Rücksicht auf die geringere Belästigung der Patienten, der intramuskulären sowie der kombinierten als weit überlegen. Andererseits stellten sich die Steigerung der Einzeldosen bis zu 0,5 und die Wiederholung der Injektion nach etwa zehn Tagen als die wichtigsten Komponenten der einzig zuverlässigen, dann aber gute Erfolge leistenden Applikationsmethode, heraus. Und da häuften sich die positiven Angaben der meisten Autoren, die im wesentlichen die vorher mitgeteilten bestätigten. Es kamen hinzu die Mitteilungen günstiger Resultate bei der Malaria-tertiana von Haler, Hartwig, Cestan und Pujol, ein einziger Fall von geheilter Quartana von Reich.

Die weiteren Ergebnisse von Werner, Iversen und Tuschinsky stimmen überein, und sie laufen sämtlich darauf hinaus, dass das Salvarsan bei der Therapie der Malaria-tertiana als ein dem Chinin gleichwertiges Heilmittel anzuerkennen ist, da es das Fieber prompt kupiert, die subjek-

tiven und objektiven Krankheitssymptome schnell aufhebt und die sämtlichen Parasitenformen im Verlaufe von 15 bis 24 Stunden zum Verschwinden bringt. Mit einer nach 10 Tagen wiederholten intravenösen Injektion von ebenfalls 0,5 Salvarsan kann dem Auftreten von Rückfällen mit absoluter Sicherheit entgegengearbeitet werden. Bei der Tropica und Quartana bleibt das Chinin als souveränes Heilmittel bestehen, wenn auch dem Salvarsan eine temporäre günstige Beeinflussung nicht abzusprechen ist.

Das Neosalvarsan entfaltet nach Werner, Iversen, Tuschinsky, Schaefer, Iwanow und Baetge, dieselbe Applikationsmethode vorbehalten, dieselbe günstige Wirkung auf die Tertiana und dieselbe temporäre auf die Tropica und Quartana, wie das Salvarsan, wenn ihm auch vorläufig bei der Knappheit des Behandlungsmaterials günstigere Ergebnisse nicht zuzuschreiben sind.

Bei der Anwendung des Salvarsans und Neosalvarsans bei Malaria sind keine nennenswerten Nebenwirkungen beobachtet worden.

Wenn wir zuletzt nochmals auf unser kleines, oben von uns ausführlich mitgeteiltes und besprochenes Material zurückgreifen, so tun wir es deshalb, um auf die vollständige Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit den, an weit reicherem Beobachtungsmaterial erzielten von Werner, Iversen und Tuschinsky hinzuweisen und ebenfalls uns der Meinung anzuschliessen, dass das Salvarsan bzw. Neosalvarsan in bestimmter Art und Weise der Handhabung, nämlich in der von den genannten Autoren empfohlenen, als ein gutes Ersatzmittel für das Chinin bei der Tertianaform der Malaria ist. In Fällen von Chininintoleranz der Patienten bzw. Chininresistenz der Parasiten ist das Salvarsan bzw. das Neosalvarsan geradezu indiziert. Im übrigen möchten wir uns den Äusserungen Baetges anschliessen und betonen, dass die eben genannten Mittel durchaus nicht etwa das Chinin, welches besonders auch in der Prophylaxe unentbehrlich ist und dessen Verabreichung ungemein leichter

zu handhaben ist, verdrängen, sondern vervollkommnen und ergänzen sollen, und sie werden hierin ihren Hauptwert haben, dass sie, wie es Cestan und Pujol mit Recht bemerkt haben, direkt an den Parasiten gebracht werden können in einem Augenblicke, den man sich aussuchen kann.

Zum Schluss erfülle ich die mir angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. Dr. Ad. Schmidt, für die Zuweisung des Themas und die Erlaubnis der Bearbeitung des klinischen Krankenmaterials, Herrn Privat-Dozenten Dr. Grund für die fördernde Anregung und freundliche Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Baelde, C. H. L. — Plasmodiadragers. (Nederl. Tijdschz v. Geneesk. 1908, tw. Helft, No. 2, p. 22). Ref. im Zentralbatt f. Bakteriologie. Bd. 43, S. 316.

Baetge, P. — Behandlung der Malaria-Tertiana mit Neosalvarsan. M. m. W., 1913, No. 50.

Baecker, G. — Milzbrand und Salvarsan. Mediz. Klinik, 1912, No. 44.

Bein, G. — Aetiologische und experimentelle Beiträge zur Malaria. — Charité-Annales. XVI. Jahrg., 1891. Ref.. Z. f. Bakt., Bd. XI, 1892.

Bilfinger. — Über Beeinflussung der Chininrestenz durch Salvarsan, Med. Kl., 1911, No. 13.

Breinl. — Discussion on the persistence of protozoal tropical diseases in Man. (Brit. med. Journ., Vol. 2, 1909.). Ref. in Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experim. Therapie 1909 und im Z. f. Bakt. Bd. 45, 1910.

Cestan, R. und Pujol, M. — Paludisme et Arsenobenzol. Gazette des hôp. 1912. Ref. im Zentralbl. f. d. gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete. Bd. IV.

di Mattei. — Beiträge zum Studium der experim. malarischen Infektion am Menschen und an Tieren. — Archiv für Hygiene. Bd. XXII, H. 3.

Elting, A. W. — Über Malaria nach experim. Impfungen. Zeitschr. f. kl. Medizin. Bd. 36, H. 5. u. 6.

Fleckseder, R. — Behandlung der Malariainfektion mit Enesol „Clin" und Ehrlichs Dioxydiaminoarsenobenzol. Wiener klin. Wochenschr., 1910, No. 36.

Georgiewsky, K. — Über Arsenobenzolwirkung bei Kranken. — Charkow. med. Journal. 1910, No. 10, (russisch). Ref.: Z. f. Bakt., 1911, Bd. 50.

Gioseffi. — Die Periode der Inkubation der Malariainfektion. (Gazetta degli ospedali, 1911, No. 9.) Ref.: M. m. Woch., 1911, No. 13, p. 701.

Golslough. — The Lancet. 1900. Oct. 20.

Haler, P. K. — Über Salvarsan (russisch). Wratschebno-Sanitarnaja Chronica Saratowskoy gubernii, 1911, Januar. Ref.: Z. f. Bakt., 1912, Bd. 51.

Hartwig, W. — Erfolg der Salvarsanbehandlung bei einem Fall von Malaria. Münch. med. Woch., 1911, S. 2333.

Iwanow, I. — Das Neosalvarsan bei Malaria und Syphilis (russisch). Wratschebnaja Gazeta, 1912, No. 47. Ref.: M. m. W., 1913, No. 23.

Iwaschenzow, G. und Tuschinsky, M. D. — Über Salvarsanbehandlung bei Scorbut. — M. m. W., 1911, No. 50.

Iversen, I. I. — Die Wirkung des Ehrlichschen Mittels 606 bei der Malaria [Städt. Obuchow-Krankenhaus f. Männer Petersburg] (russisch). Ref.: Zeitschrift f. Immunit. u. exp. Therapie 1910.

—,—. — Die chemotherapeutische Wirkung des Salvarsans bei Recurrens, Syphilis und Malaria. (Russky Wratsch, 1910, No. 46).

—,—. — Dasselbe. Verhandlungen auf der 82. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte in Königsberg 20. Sept. 1910. Deutsche med. Woch. 1910, No. 41.

—,— und Tuschinsky, M. D. — Über die Wirkung des Salvarsans bei der Malaria. Russky Wratsch, 1910, No. 46; D. m. Woch., 1911, No. 3.

—,— und Tuschinsky, M. D. — Neosalvarsan bei Malaria-tertiana. M. m. Woch., 1912, No. 29.

Jakimow, W. L. und Kohl-Jakimowa, N. — Die Wirkung des Salvarsans bei der Schlafkrankheit. Inst. Pasteur.

Paris. (Russky Wratsch, 1910, No. 41). Ref.: Z. f. Immunit. u. exp. Therapie 1910.

Jochmann, G. — Salvarsan bei Scharlach. Deutscher Kongress f. inn. Medizin zu Wiesbaden 15. bis 18. April 1913. — Ref.: Z. f. inn. Med. 1913.

v. Leyden. — Deutsche med. W., 1904, No. 44.

Low, G. C. — The duration of Infection of Malaria. (Journ. of trop. Med. and Hyg. Vol. XIII, 1910. No. 22). Ref.: Z. f. Bakt. Bd. 50.

Luksch. — Über die Behandlung der akuten Infektionskrankheiten mit Salvarsan. Wiener kl. Wochenschrift, 1911, No. 20.

Mannaberg, J. — Die Malariakrankheiten. Handbuch der spez. Pathologie und Therapie von Nothnagel. Bd. II. Wien 1899.

Manson, T. — Experimental malaria; recurrence after nine Monaths. (The Brit. med. Journ., 13. Juli 1901). Ref.: D. m. W., 1901. L. p. 186.

Mühlens. — Jahresbericht über die Malariabekämpfung in Wilhelmshaven und Umgegend in der Zeit v. 1. April 1900 bis 31. III. 1910. (Klinische Jahresberichte. Bd. 24. 1911, S. 413). Ref.: Z. f. Bakt., 1912, Bd. 51.

Nicolle, Sch. et Conseil, E. — Aktion du 606 sur le paludisme. (Bull. de la Joe. de Pathol. exot. T. III. 1910). Ref.: Z. f. B. 1911, Bd. 50.

Nocht. — Therapie der Malaria. D. m. W., 1909, No. 12.

Reich, J. — Über Heilung der Malaria-quartana durch Salvarsan. Therap. Monatshefte 1911, H. 10.

Ruge, R. — Malariakrankheiten. Jena, 1906.

Ruge, R. — Die Malariaparasiten. Handbuch der pathog. Mikroorganismen von Kolle u. v. Wassermann.

Rumpel, T. — Unsere bisherigen Erfahrungen mit dem Ehrlichschen Präparat 606. D. m. Woch., 1910, No. 49.

Schäfer, P. — Malaria-tertiana und deren Heilung durch Neosalvarsan. Deutsch. Arch. f. kl. Medizin, 1912. Bd. 108.

Schellong, O. — Mitteil. über ein spät auftretendes Rezidiv. D. m. Woch. 1890. S. 536.

Schilling, C. — Malaria. Handbuch d. inneren Medizin. v. Mohr u. Staehelin. Bd. I.

Schilling, C. — Ein Malariarezidiv nach ungewöhnlich langer Latenzperiode. D. m. Woch. 1903. No. 10.

Smirnoff, P. P. — Die Anwendung des Salvarsans bei Febris recurrens. D. m. W., 1912, No. 16.

Strong. – Combating tropical diseases in The Philippines. (Journ. of the americ. med. Ass. Vol. 52. 1909. No. 7). Ref.: Z. f. Bakt. Bd. 44.

Tedesko, F. — Über die Behandlung ulceröser Rachenlues und Malaria mit 606. Wiener med. Woch., 1910, No. 51.

Tuschinsky, M. D. — Über die Wirkung des Salvarsans bei der Malaria (Städt. Obuchowkrankenhaus f. Männer, Petersburg; Militärhospital in Batum und städt. Krankenhäuser in Sotschi und Batum) Russky Wratsch, 1910, No. 46.

Tuschinsky, M. D. — Über die Behandlung der Malaria mit Salvarsan. D. m. W., 1912, No. 12.

Weinfurter. — Verlauf eines Falles von Malaria-tertiana unter der Behandlung mit Ehrlichs Dioxydiaminoarsenobenzol. Wiener med. Woch., 1910, S. 2991.

Werner, H. und Nocht. — Beobachtungen über relative Chininresistenz bei Malaria in Brasilien. D. m. W., 1910, No. 34.

Werner, H. — Das Ehrlich-Hata-Mittel 606 bei Malaria (Inst. f. Schiffs- und Tropenhygiene. Hamburg). — D. m. Woch., 1910, No. 39. — Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene. 1911, Bd. 15.

—,—. — Über einige Besonderheiten der Malaria aus Brasilien und über die Behandlung dieser Malaria mit 606. Verhandlungen des III. Deutschen Kolonialkongresses. 1910. Breslau, Sektion II., Tropenmedizin und Tropenhygiene. S. 378).

Werner, H. — Weitere Beobachtungen über die Wirkung des Salvarsans bei Malaria. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene. 1912, Bd. 16.

—,—. — Über Neosalvarsan bei Malaria. D. med. Woch., 1912, S. 2068.

Ziemann, M. — Malaria. Handbuch der Tropenkrankheiten von K. Mense Bd. III.

Lebenslauf.

Ich, Josel (Joseph) Bermann, russischer Staatsangehöriger, bin am 30. Juni (12. Juli) 1887 zu Ruzany (Gouv. Grodno, Russland) geboren, wo ich auch meinen beständigen Heimatsort habe. Meine erste Vorbildung bekam ich im Hause meiner Eltern Im Oktober 1907 kam ich auf die Oberrealschule zu Warschau, die ich am 6. (19.) Juni 1909 absolvierte.

Am 20. November 1909 wurde ich in der medizinischen Fakultät der Universität Halle immatrikuliert und verbrachte meine Studienzeit ununterbrochen in Halle.

Im Mai 1910 bestand ich die Ergänzungsprüfung in Latein am II. Staatsgymnasium zu Warschau.

Das Examen rigorosum bestand ich cum laude am 23. Juli 1914.

Während meines Studiums besuchte ich Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten:

Abderhalden, Anton, Beneke, Bernstein, v. Bramann †, Denker, Dorn, Eisler, Fraenken, Gebhardt, Grouven, Grund, Hecker, Harnack, Heynemann, v. Hippel, v. Hoesslin, Igersheimer, Mohr, Roux, Schmidt, Schmieden, Stieda, Stoelzner, Veit, Vorländer, Schulz und Wullstein.

Während meiner klinischen Semester volontierte ich noch in der medizinischen Klinik und deren Ambulanz, in der chirurgischen Poliklinik, in der Haut-Poliklinik und in der chirurgischen Privatklinik von Prof. Wullstein (Halle).

Allen genannten Herren, meinen hochverehrten Lehrern und Professoren, gestatte ich mir, hier meinen innigsten Dank auszusprechen.